

2016 Junio, 6(3): 1-1

EL TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA A MIMETIZA LOS EFECTOS CARDIOPROTECTORES DEL PRE Y POSTACONDICIONAMIENTO ISQUÉMICOS EN RATAS HIPERTENSAS ESPONTÁNEAS (SHR)

González Arbeláez LF; Ciocchi Pardo A; Scuri S; Fantinelli JC; Mosca SM.

Centro de Investigaciones Cardiovasculares Dr Horacio Cingolani, CCT-CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Avenida 60 y 122, 2do piso.

cic@laplata-conicet.gov.ar, luisafgarbelaiez@hotmail.com

Introducción

La apertura del poro de permeabilidad transitoria de la mitocondria (PPTM) desencadena la muerte celular.

Objetivo

Comparar los efectos de la ciclosporina A (CsA, inhibidor del PPTM), con los obtenidos en las intervenciones pre y postacondicionamiento isquémicos (PI y PCI) en ratas hipertensas espontáneas (SHR) sometidas a isquemia-reperusión.

Materiales y Métodos

Corazones aislados y perfundidos mediante el sistema de Langendorff fueron asignados a los siguientes protocolos: C: perfusión durante 105 min; CI: 45 min de isquemia global (IG) y 1 hora de reperusión (R); PI: un ciclo de 5 min IG y 10 min de R antes de la IG de 45 min; PCI: tres ciclos de 30 seg de IG/ 30 seg de R en el inicio de R. Otros corazones de los grupos CI, PI y PCI recibieron CsA (CI+CsA, PI+CsA, PCI+CsA). El tamaño del infarto (TI) se evaluó a través de la tinción con sales de tetrazolio (TTC). El daño oxidativo fue determinado a través de la medida de la concentración de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y el contenido de glutatión reducido (GSH). Para examinar los mecanismos involucrados se midió la expresión de las formas fosforiladas de las quinasas Akt, GSK-3b y PKCe en las fracciones citosólica y mitocondrial. En dichas fracciones también se determinó el contenido de citocromo c (Citc) el que se utilizó como un índice de permeabilidad mitocondrial. Además se evaluó la respuesta al Ca^{2+} de mitocondrias aisladas al final de la R de los distintos grupos experimentales, a través de la dispersión de la luz (DL) producida por el agregado de 200 μM de Ca^{2+} .

Resultados

El TI disminuyó significativamente y de manera similar en los corazones preacondicionados, postaconicionados y tratados con CsA ($34 \pm 1\%$, $33 \pm 1\%$ y $34 \pm 4\%$ vs. $51 \pm 4\%$ en CI), mostrando valores más bajos cuando se realizaron las combinaciones. La concentración de TBARS disminuyó (0.26 ± 0.05 , 0.28 ± 0.03 y 0.30 ± 0.05 vs. 0.46 ± 0.04 nmoles/mg prot, $p < 0.05$) y el contenido de GSH fue parcialmente preservado (2.1 ± 0.3 , 1.8 ± 0.2 y 1.6 ± 0.2 vs. 0.8 ± 0.1 $\mu\text{g}/\text{mg}$ proteína, $p < 0.05$) en PI, PCI y CsA con respecto a CI. La expresión de P-Akt, P-GSK-3b y P-PKCe aumentó en la fracción citosólica y disminuyó en la mitocondrial en los grupos PI y PCI. En corazones tratados con CsA el contenido de dichas quinasas aumentó en ambas fracciones alcanzando los valores más altos. El contenido de Citc en el citosol disminuyó ($35 \pm 1\%$, $43 \pm 1\%$ y $42 \pm 1\%$ vs. $116 \pm 1\%$, $p < 0.05$) y DL aumentó (0.23 ± 0.03 , 0.29 ± 0.03 y 0.17 ± 0.01 vs. 0.06 ± 0.01 u.a., $p < 0.05$) en los grupos PI, PCI y tratados con CsA con respecto al grupo CI. Conclusiones: Nuestros datos muestran que, en SHR, el tratamiento con CsA mimetiza y refuerza los efectos cardioprotectores del PI y PCI sobre la muerte celular y el daño oxidativo producidos por la isquemia-reperusión. Estas acciones beneficiosas aparecen ligadas a la disminución de la permeabilidad mitocondrial - asociada a una menor apertura del PPTM- mediante vías de señalización que involucran a las quinasas Akt, GSK-3b y PKCe.

Palabras claves: ISQUEMIA-REPERFUSIÓN, SHR, CICLOSPORINA A